

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

**TRABALHO FINAL DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO ACERCA DE UM CASO CLÍNICO**

**INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM HIPOGONADISMO
HIPOGONADOTRÓFICO: REVISÃO ACERCA DE UM CASO CLÍNICO**

**OVULATION INDUCTION IN WOMEN WITH HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM: CASE REPORT
AND LITERATURE REVIEW**

Joana Alexandra Louro Gonçalves

Orientação: Dr.ª Ana Maria Rodrigues de Aguiar Sá Cabral

Lisboa 2016

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract.....	3
Lista de Abreviaturas e Siglas	5
Introdução	7
Método de Revisão	8
Caso Clínico.....	9
Revisão de Literatura	11
Fisiopatologia	11
Apresentação Clínica	11
Indução da Ovulação	12
Confirmação do Diagnóstico e Causa Etiológica	12
Diferenças entre Causas Hipotalâmicas e Causas Hipofisárias	13
Exclusão de Outras Causas de Infertilidade	14
Preparação do Endométrio.....	14
Bases Fisiológicas da Indução da Ovulação no HH	15
Agentes Farmacológicos.....	18
Regimes de Indução da Ovulação.....	20
Regimes de Estimulação com Gonadotrofinas	21
Fatores Prognósticos	23
Discussão do Caso Clínico	25
Agradecimentos	31
Bibliografia	33
Quadros e Figuras	39

RESUMO

O Hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) resulta da falta do estímulo gonadotrófico da hipófise, o que se traduz na disfunção das gónadas, apesar de estas manterem o seu potencial funcional. Na disfunção hipotalâmica existe défice de libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) enquanto na disfunção hipofisária existe défice de libertação de gonadotrofinas, hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), associada a patologia hipofisária. A disfunção hipotalâmica ou hipofisária pode estar associada a inúmeras causas, genéticas ou adquiridas. As mulheres afetadas apresentam hipogonadismo acentuado que se manifesta por níveis séricos de estrogénios baixos. Uma vez que as gónadas mantêm o seu potencial funcional, a oogénese e a fertilidade nestas mulheres pode manter-se através de terapêutica hormonal adequada. No HH associado a disfunção hipotalâmica pode-se recorrer à terapêutica pulsátil com GnRH, enquanto no HH de causa hipofisária a terapêutica tem de ser feita necessariamente com gonadotrofinas exógenas. Neste último caso, ambas as hormonas hipofisárias devem ser administradas. Com a terapêutica adequada as taxas de sucesso de ovulação e gravidez podem atingir 70-80%.

Caso clínico: A disfunção ovárica associada a ablação da função hipofisária numa mulher com panhipopituitarismo determinou a necessidade de administração de gonadotrofinas exógenas para restaurar a capacidade reprodutiva. Após indução da ovulação com resposta ovulatória, sem desfecho gravídico, a doente foi submetida a tratamento de procriação medicamente assistida (PMA). A gravidez foi conseguida no primeiro ciclo.

Palavras-chave: hipogonadismo hipogonadotrófico, indução da ovulação, GnRH pulsátil, gonadotrofinas

ABSTRACT

Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a heterogenous disorder in which the testes in males and ovaries in females fail to function because of the lack of gonadotropin drive from the pituitary, despite the presence of complete functional competence. The pituitary by itself may be at fault due to some lesion or there may be deficiency of gonadotropin-releasing hormone pulses from the hypothalamus. A variety of genetic functional and acquired lesions can affect the functioning of the hypothalamus and pituitary. The affected women are severely hypogonadic, i.e., the deficiency of estrogens. Despite such severe hypogonadism, normal steroid oogenesis and fertility are achievable with appropriate hormone therapy. Pulsatile GnRH therapy can be used in functional and other hypothalamic amenorrheas. In pituitary causes, exogenous gonadotropins are required. Both FSH and LH need to be given. Ovulation and pregnancy rates reach 70–80 % with appropriate therapy.

Case Report: Ovarian dysfunction associated with ablation of pituitary function in a woman with panhypopituitarism determined the need for exogenous gonadotropins administration to restore reproductive capacity. Pregnancy wasn't achieved after cycles of ovulation induction, so the patient underwent controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Pregnancy was achieved in the first cycle.

Key words: hypogonadotropic hypogonadism, ovulation induction, pulsatile GnRH, gonadotropins.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMH - Hormona anti-mülleriana (Anti-Mullerian hormone)

AFC – Contagem de folículos antrais (Antral follicle counts)

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona folículo-estimulante (Follicle stimulating hormone)

GH – Hormona do crescimento (Growth hormone)

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas (Gonadotropin releasing hormone)

GnRH-a – Agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (Gonadotropin-releasing hormone agonist)

hCG – Gonadotrofina coriônica humana (Human chorionic gonadotropin)

HH – Hipogonadismo hipogonadotrófico

hMG – Gonadotrofina menopáusica humana (Human menopausal gonadotropin)

HP-hMG - Gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada (Highly purified human menopausal gonadotropin)

IMC – Índice de massa corporal

LH – Hormona luteinizante (Luteinizing hormone)

PMA – Procriação medicamente assistida

FSHr – Hormona folículo-estimulante recombinante (Recombinant follicle stimulating hormone)

LHr - Hormona luteinizante recombinante (Recombinant luteinizing hormone)

TSH – Hormona estimulante da tiróide (Thyroid-stimulating hormone)

OMS – Organização mundial de saúde

β -hCG – Subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β -subunit of Human chorionic gonadotropin)

INTRODUÇÃO

Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a definição de infertilidade como a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares, sem uso de métodos contraceptivos. O número de casais com diagnóstico de infertilidade tem vindo a aumentar e poucas são as variações geográficas no que diz respeito às suas causas etiológicas. As causas anovulatórias constituem 21% de todas as causas de infertilidade e dentro destas, a OMS faz uma subdivisão em 3 grupos: grupo I – hipoestrogenismo hipogonadotrófico; grupo II – normoestrogenismo normogonadotrófico; grupo III – hipoestrogenismo hipergonadotrófico [1]. Doentes com HH pertencem ao grupo I da OMS. Nesta entidade a disfunção das gónadas resulta da falta de estímulo gonadotrófico, verificando-se laboratorialmente a diminuição das concentrações séricas de gonadotrofinas. A falta de estímulo pode estar associada a patologia ou lesão da hipófise, ou à falta do estímulo pulsátil de GnRH proveniente do hipotálamo [2]. Existe portanto uma dissociação completa do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. As gónadas, apesar de manterem a sua competência funcional intacta, são disfuncionais, não ocorrendo gametogénese ou esteroidogénese.

Indivíduos com HH constituem autênticos modelos experimentais naturais capazes de nos elucidar acerca dos mistérios da fisiologia da reprodução. A administração de gonadotrofinas exógenas purificadas possibilitou aferir os papéis de cada um dos intervenientes do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Deste modo, o controlo neuroendócrino da menstruação e da ovulação nas mulheres e a espermatogénese nos homens, pôde ser melhor compreendido. Para além disso, as intervenções terapêuticas utilizadas em mulheres com HH constituem a base fisiológica das estratégias de hiperestimulação ovárica aplicadas nas técnicas de PMA, com especial referência ao papel da LH e ao seu impacto na qualidade dos oócitos e embriões [3].

Devido à baixa incidência de HH, existem atualmente poucos estudos a avaliar a capacidade reprodutiva e o resultado dos tratamentos de infertilidade em mulheres com HH.

MÉTODO DE REVISÃO

A informação recolhida para a elaboração desta revisão de literatura foi obtida através de uma pesquisa na MEDLINE®, através da PubMed®, para artigos publicados na língua inglesa e portuguesa entre 1986 e 2015, utilizando os seguintes termos de pesquisa: hipogonadismo hipogonadotrófico, indução da ovulação, GnRH pulsátil e gonadotrofinas. As listas de referências bibliográficas dos artigos encontrados foram procuradas para artigos relevantes adicionais.

Conflito de Interesses: A autora não tem conflitos de interesse a declarar.

CASO CLÍNICO

Mulher de 37 anos foi referenciada à consulta de infertilidade da Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Lisboa Norte – HSM em Janeiro de 2014 com história de infertilidade secundária de 5 anos de duração e síndrome de secção da haste hipofisária, complicação iatrogénica a ressecção neurocirúrgica de ependimoma aos 32 anos de idade. A avaliação laboratorial pós-cirúrgica revelou compromisso da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário por pan-hipotituitarismo, tendo-se estabelecido os diagnósticos de hipotiroidismo, hipoprolactinémia, diabetes *insipidus*, deficiência adrenocorticotrófica e hipogonadismo, com amenorreia secundária. Foi medicada desde então com prednisolona (20mg/dia), levotiroxina (50mg/dia), metformina (280mg), desmopressina (0,2mg/dia), bromocriptina (2,5mg) e desogestrel (0,15mg) + etinilestradiol (0,02mg). Previamente à cirurgia, descreve ciclos menstruais regulares de 28 dias, sem antecedentes pessoais de patologia ginecológica. Antecedentes obstétricos de interrupção voluntária da gravidez aos 19 anos, sem curetagem uterina evacuadora; gestação da atual relação conjugal. Restantes antecedentes pessoais irrelevantes. Índice de massa corporal (IMC) de 30 Kg/m². Sem hábitos alcoólicos ou tabágicos. O cônjuge masculino de 43 anos não tem história clínica de patologia genito-urinária. A avaliação inicial da fertilidade do casal incluiu serologias virais negativas; citologia ginecológica e ecografia pélvica ginecológica com resultados normais; histerosalpingografia, que revelou obstrução proximal bilateral; e normospermia. Após perda ponderal, foi submetida a laparoscopia diagnóstica para avaliação da permeabilidade tubária. Foi realizada lise de aderências com libertação do ovário e eletrocoagulação de focos de endometriose na emergência do ligamento útero-sagrado superior (endometriose mínima ligeira - Grau I da AFS). A cromotubação revelou permeabilidade tubária bilateral, excluindo-se o fator tubário. Perante a situação anteriormente descrita, procedeu-se a indução da ovulação, com recurso a gonadotrofinas exógenas, e relações sexuais aferidas. Em protocolo de *step up* administrou-se por via subcutânea gonadotrofina humana menopáusica (menopur®: Ferring, Kiel, Alemanha) numa dose inicial de 75 UI, ajustada para 112,5 UI sempre que não se verificou resposta adequada. O tempo médio de estimulação de cada ciclo foi 27 dias. A monitorização, iniciada ao 7º dia de estimulação, foi realizada por meio de ecografia endovaginal. Foram avaliados o número e o diâmetro dos folículos, assim

como a espessura e morfologia do endométrio. Após resposta monofolicular no primeiro ciclo e resposta bifolicular nos restantes, procedeu-se à indução da ovulação através da administração de 5000 UI de gonadotrofina coriônica humana (Pregnyl® Ravasini, Itália) via subcutânea e programação de relações aferidas. Na segunda fase de todos os ciclos, iniciou suplementação com progesterona e estradiol. Realizou 3 ciclos de estimulação controlada da ovulação sem gravidez. Fez-se doseamento da hormona anti-mülleriana (AMH) (9,2 ng/mL), avaliação e otimização da terapêutica de reposição hormonal e, após consentimento informado, o casal iniciou tratamento de procriação medicamente assistida (ciclo de FIV). A hiperestimulação controlada do ovário foi efetuada com recurso a protocolo antagonista com gonadotrofina menopáusica humana (hMG) (dose total 2100 UI) durante 12 dias consecutivos, a partir do 5º dia do ciclo menstrual induzido. A monitorização, iniciada ao 3º dia de estimulação, foi realizada por meio de ecografia endovaginal e determinações séricas de estradiol. Foram avaliados o número e o diâmetro dos folículos, assim como a espessura e morfologia do endométrio. Fez modulação prévia ao tratamento com estrogénioterapia (4mg/dia) *per os*. Foi desencadeada a ovulação mediante a administração de 5000 UI de gonadotrofina coriônica humana, assim que apresentou critérios de maturidade folicular (3 folículos com pelo menos 17mm de diâmetro) e um nível sérico de estradiol de 2256 pg/ml. Foi administrada apenas uma dose (0,25 g) de GnRh-a (cetorelix® Merck-Serono, Genebra, Suíça) via subcutânea na véspera da administração de 5000 UI de gonadotrofina coriônica (Pregnyl® Ravasini, Itália). Mediante punção ovárica transvaginal perecográfica foram obtidos 17 ovócitos maduros que foram inseminados com espermatozoides do cônjuge. Três dias após punção, foi realizada transferência eletiva de 1 embrião (mórula no estágio de 8 células) e criopreservados 9 embriões. A medição da β -hCG sérica realizada 15 dias após punção foi de 257 UI/L. A ecografia endovaginal, realizada 25 dias após punção, confirmou uma gravidez intra-uterina evolutiva.

REVISÃO DE LITERATURA

FISIOPATOLOGIA

Consoante os níveis séricos de gonadotrofinas e estrogénios, a OMS classifica as disfunções ováricas em 3 grupos [1]. O grupo I engloba as anovulações devido a HH, que se caracterizam por baixos níveis séricos de estrogénios e anovulação. As causas associadas a esta disfunção podem ser muito variadas (**Fig. 1**), desde causas genéticas, tendo alguns genes já sido associados ao HH [4-5-6]; a causas adquiridas, como doenças infiltrativas, neoplasias, traumatismos ou iatrogenia. Para além das lesões orgânicas, existem ainda lesões funcionais e reversíveis resultantes da resposta do hipotálamo a influências sistémicas, como o stress, o exercício físico intenso, a perda de peso e determinadas doenças sistémicas [6].

Tem vindo a ser cada vez mais reconhecido o papel da leptina e das adiponectinas no metabolismo das gorduras e da homeostase energética e do seu impacto no eixo hipotálamo-hipófise-ovário [7]. A kisspeptina é um neuromodulador recentemente descoberto que regula para cima o controlo da libertação pulsátil de GnRH [8]. No futuro, estes moduladores do controlo neuroendócrino da ovulação poderão vir a ser utilizados como parte de estratégias terapêuticas do HH e da anovulação [8-9-10].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A incidência do HH varia consoante a população em estudo. Na população dos centros de infertilidade varia entre 1 a 3% e constitui 5% das causas anovulatórias de infertilidade. A sua prevalência varia entre 1 em cada 3000 ou 4000 indivíduos na população em geral, e é 2 a 5 vezes mais prevalente nos homens [11]. São características da apresentação clínica do HH a amenorreia primária, a menarca tardia ou a amenorreia secundária. A amenorreia primária acompanha-se de ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A principal manifestação clínica desta entidade é a anovulação, causa de infertilidade feminina em idade reprodutiva. [12] Causas genéticas, como o síndrome de Kallmann, apresentam-se com amenorreia primária, enquanto causas orgânicas adquiridas se apresentam com amenorreia secundária. Distúrbios alimentares, distúrbios de ansiedade, restrição alimentar e/ou exercício físico excessivo manifestam-se por menarca tardia ou amenorreia secundária.

Recentemente estabeleceu-se uma relação entre a obesidade e o HH que deriva na afeção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, estando esta também implicada como causa de hipogonadismo [2].

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Independentemente da causa de HH, a indução da ovulação permite a fertilidade. Apesar da amenorreia e dos baixos níveis séricos de estrogénio, as mulheres com HH respondem bem à indução da ovulação, atingindo taxas elevadas de gravidez.

CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO E CAUSA ETIOLÓGICA

O diagnóstico deve ser sempre confirmado. Valores de FSH e LH séricos abaixo do normal, obtidos durante o período de amenorreia, confirmam o diagnóstico. Nas mulheres a fazer terapêutica hormonal de substituição combinada com estrogénio e progestagénio para induzir uma hemorragia de privação, a confirmação do diagnóstico só deve ser feita um mês após a sua interrupção, pois a administração de estrogénios e progestagénio exógeno pode exercer um efeito de retroação negativa sobre a hipófise e o hipotálamo, o que resulta em falsos positivos [6].

Nos casos de HH, os níveis séricos de estradiol são extremamente baixos. Um teste de estrogénios negativo (em que não houve hemorragia menstrual 2 a 7 dias após o fim da administração de progesterona) é suficiente para confirmar o diagnóstico, dispensando-se o teste de estrogénio e progesterona.

Na ecografia transvaginal é visível um útero de dimensões reduzidas com uma linha endometrial fina. Os ovários são pequenos e difíceis de localizar. Na maioria dos casos é impossível realizar a contagem de folículos antrais (AFC). No entanto, numa mulher a realizar terapêutica hormonal de substituição combinada os achados ecográficos podem ser normais.

Está descrita uma variante de HH associada a síndrome de ovário poliquístico. Nestas doentes há uma boa resposta à estimulação ovárica mas existe um maior risco de se estabelecer uma síndrome de hiperestimulação ovárica como complicação [13-14].

Após a confirmação diagnóstica é importante estabelecer o diagnóstico etiológico. Apesar da maioria dos casos ser de causa idiopática, tendo sido já identificados uma variedade de genes associados [15], é possível estabelecer um diagnóstico etiológico com base na história clínica. Antecedentes pessoais de neoplasia

ou lesão infiltrativa cerebrais têm indicação para ressonância magnética nuclear da região hipofisária. Lesões orgânicas do hipotálamo e/ou hipófise estão associadas a história prévia de neurocirurgia, traumatismo crânio-encefálico, fármacos ou doença sistêmica. História clínica de amenorreia primária e anosmia direcionam-nos para um diagnóstico de síndrome de Kallmann (causa de HH congênito associada a anosmia ou hiposmia).

DIFERENÇAS ENTRE CAUSAS HIPOTALÂMICAS E CAUSAS HIPOFISÁRIAS

Na abordagem ao doente com HH é importante distinguir se a causa é hipotalâmica ou hipofisária. Primeiro, porque as causas hipofisárias possuem muito provavelmente outras endocrinopatias associadas, relacionadas com as glândulas supra-renais, tiróide, osmorregulação e eixo somatotrófico. As endocrinopatias concomitantes devem ser diagnosticadas e adequadamente tratadas. Segundo, porque qualquer patologia que afete o normal funcionamento da hipófise tende a agravar-se durante a gravidez e causar complicações, como por exemplo, o aumento da pressão arterial por osmodesrregulação. Terceiro motivo, e provavelmente o mais importante no contexto deste trabalho, os métodos de indução da ovulação podem diferir, pois enquanto a amenorreia de causa hipotalâmica pode ser tratada com recurso a GnRH pulsátil ou gonadotrofinas exógenas, a amenorreia de causa hipofisária só pode ser tratada com recurso a gonadotrofinas exógenas. Causas funcionais (stress, exercício e distúrbios alimentares), causas genéticas (síndrome de Kallman, doença celíaca, talassémia major), causas sistêmicas (doenças auto-imunes) estão normalmente associadas à afeção do hipotálamo. No HH de causa hipotalâmica, a hipófise e os ovários respondem à terapêutica com GnRH exógena. As causas hipofisárias estão associadas a neoplasias (germinoma da hipófise, quisto da bolsa de Rathke, prolactinoma), lesões iatrogénicas cirúrgicas, radioterapia, traumatismos crânio-encefálicos, síndrome de Sheehan (hipopituitarismo pós-parto secundário a necrose hipofisária), entre outras causas. O diagnóstico etiológico pode ser estabelecido por uma anamnese apropriada, análises serológicas para excluir ou diagnosticar endocrinopatias concomitantes (hormona estimulante da tiróide (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), hormona do crescimento (GH), prolactina, cortisol, dehidroepiandrosterona) e ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral. O teste de estimulação com GnRH permite aferir o grau de resposta da hipófise – são colhidas amostras seriadas de LH e FSH após a administração

de um bólus de GnRH. Se a função hipofisária estiver mantida verifica-se uma subida acentuada destas duas hormonas. Esta técnica não nos dá informação adicional sobre outros eixos endócrinos (supra-renal e tiroideu) pelo que a sua utilização é reservada para os casos onde as determinações hormonais basais não são conclusivas e onde existe uma forte evidência clínica de hipopituitarismo. A RMN da sela turca é geralmente mais útil [2].

EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS DE INFERTILIDADE

Previamente ao início da aplicação dos protocolos de indução da ovulação em mulheres com HH é necessário excluir outras causas de infertilidade que possam afetar o casal, como por exemplo, patologia tubária, endometriose, malformações uterinas, fator cervical e/ou má qualidade do esperma masculino. A exclusão de outras causas de infertilidade deve fazer parte da abordagem clínica uma vez que a terapêutica com gonadotrofinas é dispendiosa e não isenta de riscos [5]. Em primeira linha deve ser realizada uma histerosalpingografia para avaliação da permeabilidade tubária e um espermograma para excluir um potencial fator masculino de infertilidade [16]. A biópsia do endométrio está indicada se houver suspeita de doença infecciosa. A laparoscopia e a histeroscopia diagnósticas não estão recomendadas como primeira linha, sendo apenas consideradas em função dos resultados clínicos e imagiológicos. Na ausência de boa resposta à terapêutica de substituição hormonal combinada com estrogénios e progestagénio, a resposta do endométrio pode ser aferida pela administração tricíclica de valerato de estradiol. A resposta é avaliada através de ecografia transvaginal, 10 dias após a administração diária de duas ou três doses desta substância.

PREPARAÇÃO DO ENDOMÉTRIO

O sucesso da gravidez depende do desenvolvimento folicular decorrer em paralelo ao desenvolvimento do endométrio, que por sua vez deve apresentar características que o tornem recetivo à implantação do embrião. Apesar do aperfeiçoamento dos protocolos de indução da ovulação, a gravidez não é possível se o desenvolvimento folicular ocorrer sem o desenvolvimento endometrial adequado. Deste modo, é imprescindível certificarmo-nos que o endométrio será recetivo quando se proceder à indução da ovulação. Um ambiente hormonal pouco propício (níveis baixos de estrogénios e progesterona ou níveis altos de androgénios) pode ser responsável por um inadequado desenvolvimento endometrial.

O endométrio de mulheres com HH pode não responder à terapêutica oral estroprogestativa combinada. Antes da estimulação ovárica controlada, o endométrio deve ser preparado com recurso a terapêutica de substituição hormonal que mimetize de forma tão semelhante quanto possível o ciclo menstrual fisiológico. Assim sendo, é benéfica a preparação prévia do endométrio com administração sequencial de estrogénios e progesterona, em detrimento da administração simultânea, nos dois a três meses anteriores ao início da estimulação ovárica [17]. Esta terapêutica permite garantir paralelamente o bem-estar geral da mulher e um adequado metabolismo ósseo.

No entanto, existe ainda pouca evidência clínica acerca do benefício do pré-tratamento com estrogénios, com ou sem progestagénio, na indução da ovulação em mulheres com HH. Potenciais benefícios incluem um melhor desenvolvimento endometrial, uma vez que os estrogénios estimulam a expressão do fator de crescimento epidérmico e do IGF-1 [18-19] e têm um efeito sinérgico com a FSH na estimulação da proliferação das células da granulosa e no aumento dos recetores de FSH [20].

Num estudo anteriormente realizado, mulheres com HH que realizaram 6 ciclos de estimulação da ovulação sem sucesso, realizaram posteriormente um pré-tratamento com ciclos de estroprogestativos [21]. Vinte e duas das 30 doentes conseguiram engravidar num dos 4 primeiros ciclos. Um outro estudo, realizado a mulheres com panhipopituitarismo, documentou a gravidez após a conjugação da terapêutica de hMG com estrogénios [22]. Estas mulheres tinham sido submetidas anteriormente a vários ciclos de indução da ovulação em que se obteve desenvolvimento folicular adequado embora não se tenha conseguido a gravidez. Foi iniciada a co-terapêutica com estrogénios e obteve-se gravidez ao fim de 7 ciclos. Os autores especularam então que a suplementação da terapêutica com estrogénios melhora o desenvolvimento uterino, garantindo o sucesso da implantação. No entanto, podemos também supor que a persistência e repetição sucessiva de vários ciclos pôde também ter influenciado os resultados obtidos. Perante os casos referidos salienta-se a necessidade de realizar mais estudos sobre o benefício da terapêutica prévia e co-terapêutica com estrogénios, bem como sobre os mecanismos que conferem potencial benefício.

BASES FISIOLÓGICAS DA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO NO HH

Salvo raros casos já descritos na literatura, mulheres com HH não conseguem engravidar sem recurso à estimulação ovárica, seguida ou não de técnicas de PMA. No

HH associado a disfunção hipofisária, a única opção terapêutica para induzir a ovulação é a administração de gonadotrofinas exógenas que estimulem diretamente o ovário. Em mulheres com HH associado a disfunção hipotalâmica, a indução da ovulação pode ainda ser conseguida através da administração de GnRH exógena, libertada de forma pulsátil.

Durante a fase folicular, a FSH está envolvida no recrutamento, seleção e estabelecimento da dominância folicular. Especificamente, no recrutamento da coorte de folículos primordiais no início da fase folicular e na estimulação da transcrição de genes pelas células da granulosa, nomeadamente da acção da aromatase, inibinas e recetores de LH, envolvidos na diferenciação e desenvolvimento folicular [23]. A FSH é a principal estimuladora dos folículos ovários e das células da granulosa pelo que a sua utilização na indução ovárica é indispensável. Para a indução do crescimento folicular, a secreção de FSH deve ser superior a um valor limiar, e uma vez que este limiar é variável nos diferentes folículos da mesma coorte, a dose de FSH exógeno para induzir o desenvolvimento multifolicular deve ser superior ao valor limiar dos folículos menos sensíveis. O crescimento folicular é mantido desde que os níveis séricos de FSH persistam acima do valor limiar dos folículos menos sensíveis. Enquanto nos ciclos induzidos naturalmente a diminuição progressiva de FSH, devido ao mecanismo de retroação negativa exercido pelas hormonas ovárias sobre o hipotálamo, leva à dominância de um folículo e à atresia dos outros, durante a estimulação controlada do ovário induzida os níveis de FSH são mantidos acima do limiar mínimo até ao final da fase folicular, para recrutamento e maturação de múltiplos folículos. Por este motivo, a administração de FSH exógena constitui-se como terapêutica no controlo da foliculogénese em mulheres anovulatórias, exceto em mulheres com HH em que a suplementação com LH é imprescindível para a esteroidogénese.

O conceito de “janela de LH” propõe que na ausência de um limiar de LH sérico, a produção de estradiol será insuficiente para o desenvolvimento folicular, para a proliferação endometrial e para a formação do corpo lúteo [24]. Este conceito pode ser constatado em mulheres com HH, que apenas atingem valores de estradiol adequados com terapêutica com FSH suplementada com LH [25]. Existe ainda evidência que a “janela de LH” que garante um ótimo desenvolvimento folicular em ciclos reprodutivos está compreendida entre 1,1 e 5,1 UI/L [24-25]. Outro estudo propõe uma janela compreendida entre 1–10 UI/L de LH [26]. Doses acima do limiar de janela podem

exercer um efeito deletério uma vez que são responsáveis pela atresia folicular [27]. A FSH e a LH exercem um efeito sinérgico, mas diferente, nas células da granulosa e nas células da teca, respetivamente (“cell-two gonadotropin theory”) [23]. Sobre a influência da FSH, as células da granulosa produzem estrogénios a partir de um substrato androgénico. Por sua vez, o substrato androgénico é disponibilizado pelas células da teca sobre influência da LH. Em ciclos artificialmente estimulados, a FSH constitui a principal hormona reguladora do crescimento folicular enquanto a LH desempenha um papel determinante na promoção da esteroidogénese e do desenvolvimento folicular. [26-27].

Em mulheres com HH, a esteroidogénese pode ser inadequada caso a estimulação ovárica seja feita com recurso à terapêutica isolada com FSH [28-29], pelo que nestas mulheres é mandatória a aplicação de protocolos que incluam a suplementação com LH. Estudos em ensaios clínicos randomizados suportam a suplementação de LH na terapêutica de estimulação ovárica. O *European Recombinant Human LH Study Group* investigou a eficácia da LHr como terapêutica de suporte no desenvolvimento folicular induzido por FSH em mulheres com HH (LH sérico <1,2 UI/L; OMS classe I) [25]. Num ensaio clínico randomizado 38 mulheres receberam 0, 25, 75, ou 225 UI/dia de LHr em suplementação à dose fixa de FSHr (150 UI/dia). Verificou-se um aumento da secreção de estradiol e androstenediona diretamente proporcional à dose de LHr administrada. Na última administração de FSH, obteve-se 65 ± 4 , 195 ± 94 , 1392 ± 585 e 2441 ± 904 pmol/L de estradiol e $3,6 \pm 0,9$; $5,1 \pm 1,3$; $6,4 \pm 1,3$; e $6,7 \pm 1,3$ nmol/L de androstenediona nas doentes a quem foram administradas 0, 25, 75, e 225 UI de LHr, respetivamente. Verificou-se a mesma relação no que diz respeito à proporção de mulheres que desenvolveram folículos maduros. Apenas 12,5% das mulheres submetidas a terapêutica isolada com FSH desenvolveram folículos maduros, enquanto a proporção de mulheres que desenvolveram folículos maduros aumentou de acordo com as diferentes doses de LHr suplementar administradas (42,8 % na 25 UI e 77,8 % e 80 % na 75 UI e 225 UI, respetivamente). Pode-se assim concluir que a suplementação com LH aumenta a sensibilidade ovárica à FSH. Para além disso, demonstrou-se uma maior capacidade de luteinização após exposição a hCG nos folículos previamente expostos a LHr. Relativamente à dose diária, as 75 UI de LHr demonstraram ser efetivas na promoção de um desenvolvimento folicular ótimo (definido como pelo menos 1 folículo com pelo menos 17mm; $E2 \geq 400$

pmol/L; progesterona na fase luteínica $\geq 25\text{nmol/L}$) e no desenvolvimento máximo do endométrio na maioria das mulheres. Por último, a LHr mostrou ser bem tolerada e não se associar a resposta imunológica. Um outro estudo, da autoria de Kaufmann *et al*, demonstrou que 16 de 31 mulheres com HH, e com um défice severo de gonadotrofinas, tratadas com lutotrofina alfa (LHr) e folitrofina alfa (FSHr) atingiram a gravidez (59,3%) [30].

A aplicação de protocolos de estimulação ovárica com suplementação de LH parece ser mandatória em mulheres com HH.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os agentes orais, como o citrato de clomifeno e os inibidores da aromatase, são os fármacos de primeira linha na indução da ovulação em mulheres com infertilidade de causa anovulatória com função tiroideia, níveis séricos de prolactina e níveis séricos de estrogénios endógenos normais. Mulheres com infertilidade anovulatória de classe II da OMS são as principais candidatas à terapêutica de indução da ovulação com recurso a agentes orais. Estes agentes são ineficazes em mulheres com HH.

A administração de gonadotrofinas exógenas estimula diretamente os ovários levando à ovulação. Mulheres com HH (OMS classe I) são as principais candidatas à terapêutica de indução da ovulação com recurso a gonadotrofinas exógenas (esta também pode ser utilizada em mulheres com síndrome do ovário poliquístico cuja terapêutica com recurso a agentes orais falhou). As gonadotrofinas exógenas também são utilizadas em ciclos de tratamento de estimulação ovárica controlada, com o objetivo de estimular o desenvolvimento e a ovulação de mais que um oócito maduro em mulheres na fase tardia da idade reprodutiva e com diagnóstico de infertilidade inexplicada ou no contexto de hiperestimulação ovárica em tratamentos de PMA.

No HH existem duas opções terapêuticas para induzir a ovulação: GnRH nativa e gonadotrofinas, urinárias ou recombinantes. A primeira só pode ser utilizada em mulheres com HH associado a disfunção hipotalâmica.

A GnRH nativa está disponível em ampolas para serem administradas via subcutânea ou endovenosa. Uma bomba de infusão contínua deve ser utilizada para permitir a libertação de doses precisas em intervalos constantes. Os principais inconvenientes prendem-se com a frequente irritação da pele no local da injeção bem

como o desconforto associado à visibilidade da bomba. O recurso a GnRH como terapêutica de indução da ovulação é muito raro na atualidade.

Na indução da ovulação recorre-se ao uso de gonadotrofinas urinárias ou recombinantes. As gonadotrofinas foram descobertas há cerca de um século e começaram pouco depois a ser extraídas a partir da urina de mulheres pós-menopausicas para se obter hMG, que possui atividade “FSH-like” e “LH-like” na mesma proporção. [31-32-33]. Por esta razão, tem sido prática corrente a utilização de hMG para a indução da ovulação (cada ampola de hMG contém 75 UI de FSH e 75 UI de LH). Estas ampolas estão também disponíveis como preparações de gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG) contendo 75 ou 150 UI de FSH e LH como pó liofilizado. Enquanto a hMG urinária apenas pode ser administrada via intramuscular, a HP-hMG pode ser administrada via subcutânea.

A hMG urinária possui actividade “LH-like” devido à presença de quantidades variáveis de LH urinária mas maioritariamente devido à adição de hCG. Uma vez que a LH urinária é altamente instável e tem uma potência variável, a actividade “LH-like” é atingida pela adição de hCG [27].

A FSH recombinante (FSHr) e a LH recombinante (LHr) são obtidas a partir de técnicas de engenharia genética que utiliza linhas celulares ovárias de hamsters chineses. As hormonas recombinantes são altamente purificadas pelo que não possuem qualquer actividade LH (ao contrário das preparações urinárias altamente purificadas) [29].

A FSHr está disponível no mercado como ampolas de dose única ou múltipla e na forma de canetas injetoras que permitem administrar pequenos volumes de solução com precisão. Atualmente no mercado estão disponíveis dois produtos: a folitrofina alfa e a folitrofina beta. A LHr (lutotrofina alfa) está disponível apenas em doses únicas de 75 UI como pó liofilizado. As gonadotrofinas recombinantes têm como vantagem serem bem toleradas, no entanto o seu valor de mercado é superior aos das gonadotrofinas urinárias, o que constitui uma desvantagem. Ambas podem ser administradas sob via intramuscular ou subcutânea. Após uma única administração, a folitrofina alfa tem uma semi-vida de 37 horas e 74% de biodisponibilidade, enquanto a lutotrofina alfa tem uma semi-vida de 18 horas e biodisponibilidade de 56% [28]. Convencionalmente, a LHr é administrada através de uma dose única diária. No entanto, em mulheres com HH, a

administração de duas doses diárias demonstrou melhores perfis endócrinos [34]. Recentemente tornou-se disponível no mercado uma mistura de 150 UI de folitrofina alfa com 75 UI de lutotrofina alfa [35]. No entanto, a administração de LHR separadamente permite fazer uma redução das doses de modo a evitar exceder a “janela de LH” ótima e evitar a atresia folicular [3].

Em 2014, Papaleo *et al.* aplicou um modelo da relação custo-eficácia para comparar a terapêutica com gonadotrofinas recombinantes com a terapêutica com HP-hMG. A eficácia foi avaliada pela ocorrência de gravidez. Os resultados deste estudo permitiram concluir que a terapêutica combinada com FSHr e LHR é preferível em termos de custo-eficácia, comparativamente à terapêutica com HP-hMG em mulheres com HH. Os resultados demonstraram uma taxa de gravidez de 55,6% no grupo de gonadotrofinas recombinantes e de 23,3% no grupo de HP-hMG. Apesar da terapêutica com gonadotrofinas recombinantes estar associada a um custo mais elevado, está também associada a uma maior taxa de gravidez. Assim, a terapêutica combinada de FSHr e LHR parece ser uma melhor escolha em termos de custo-eficácia quando se pretende uma terapêutica com gonadotrofinas exógenas suplementada com LH em mulheres com HH [36].

Um estudo Espanhol, incluiu 38 mulheres com HH (OMS classe I) submetidas a 84 ciclos de indução da ovulação com uma dose diária de 150 UI de FSHr e 75 UI de LHR. Comprovou-se que a terapêutica recombinante combinada induziu crescimento folicular (crescimento folicular adequado foi atingido em 94% dos 84 ciclos iniciados), ovulação e gravidez (a taxa de gravidez cumulativa após 3 ciclos de estimulação com folitrofina alfa e lutotrofina alfa foi 39,5%) numa boa proporção das doentes com HH, para além de que foi bem tolerada [37]. A escolha de hMG em detrimento das preparações com gonadotrofinas recombinantes vai depender assim da disponibilidade e do custo.

REGIMES DE INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

As terapêuticas de estimulação ovárica em mulheres com HH têm 4 objetivos fundamentais: estimular a ovulação de um a dois oócitos maduros, garantir uma adequada produção de estrogénios, preparar adequadamente o endométrio e aferir uma janela temporal ótima para coito programado ou inseminação intra-uterina.

A terapêutica com recurso a GnRH pulsátil pode ser utilizada unicamente em mulheres sem disfunção hipofisária, como por exemplo com HH idiopático ou amenorreia induzida pelo stress [38]. A administração de GnRH é feita através de uma bomba infusora automática cuja frequência de pulsos possui um intervalo entre 90 a 120 minutos [39]. Apesar da administração poder ser por via endovenosa (5-10 µg/pulso) ou por via subcutânea (15-20 µg/pulso), a primeira apresenta melhores resultados [39]. Apesar de não ser mandatória, pode ser feita a administração de hCG para desencadear a ovulação (o pico de LH espontâneo é desencadeado pelo aumento dos níveis de estrogénio). A administração intermitente de hCG ou a suplementação com progesterona é recomendada durante a fase luteínica uma vez que nos casos de HH não ocorre estímulo do corpo lúteo proveniente da hipófise. Esta terapêutica resulta numa taxa de ovulação de 90% e numa taxa cumulativa de gravidez de 96% após 6 ciclos [40-41].

No maior estudo, publicado em 1994, 292 mulheres anovulatórias foram sujeitas a um total de 600 ciclos de indução da ovulação. A ovulação foi conseguida em 447 ciclos, correspondente a 75% dos ciclos, que resultou em 105 gravidezes; o que corresponde a uma taxa de gravidez por ciclo e a uma taxa de ovulação por ciclo de 18% e 23%, respetivamente [42]. A administração de uma dose de 1,25–2,00 microgramas de GnRH foi feita por via endovenosa a cada 30-120 minutos. Os ciclos de maior duração requereram doses de 2,5–5,0 microgramas a cada 60-90 minutos. As taxas de ovulação e gravidez atingidas foram superiores nas mulheres com HH, independentemente da causa, comparativamente a outras causas de infertilidade. Não foi reportado nenhum caso de síndrome de hiperestimulação ovárica [42].

A principal vantagem da utilização de GnRH pulsátil em vez das gonadotrofinas exógenas prende-se com a menor taxa de gravidez múltipla e com a menor incidência da síndrome de hiperestimulação ovárica [40-41-42]. As principais desvantagens prendem-se com a necessidade de manter a bomba durante um tempo considerável (2 a 3 semanas) e com a necessidade de ter que a encher frequentemente. Por estes motivos, a GnRH pulsátil é cada vez menos utilizada como terapêutica de estimulação hormonal.

REGIMES DE ESTIMULAÇÃO COM GONADOTROFINAS

O início do protocolo com gonadotrofinas pode ser iniciado em qualquer dia durante o período de amenorreia ou após a hemorragia de privação.

Recentemente, foi proposta a realização de uma terapêutica de preparação com LH. O pré-tratamento com 300 UI de LHr via subcutânea durante os 7 dias imediatamente precedentes à administração de FSHr demonstrou uma diminuição significativa das necessidades de FSHr necessárias [43].

O protocolo de estimulação ovárica deve ser iniciado com uma dose mínima efetiva de FSH e devem posteriormente ser feitos ajustes semanais em regime *step-up*. Nestas doentes, os testes de reserva ovárica, nomeadamente os níveis séricos de FSH, os níveis séricos da AMH e a AFC, não nos permitem fazer uma previsão precisa acerca da resposta ovárica. Deste modo, opta-se por iniciar o protocolo com uma dose de 75 UI e fazer um ajuste a cada 5-7 dias. Num artigo de revisão de estudos realizados entre 1966 e 1984, a taxa de gravidez obtida variou entre 16 e 78% [44].

A resposta ovárica durante a estimulação é aferida com recurso a ecografia endovaginal e eventual doseamento dos níveis séricos de estradiol. O primeiro indicador de atividade ovárica e de síntese de estrogénios é o aumento da espessura da linha endometrial (aumento da linha endometrial para o triplo do seu diâmetro). Podem ser usadas preparações urinárias ou recombinantes. No entanto, importa referir que a administração concomitante de LHr é mandatória caso se opte por uma terapêutica com FSHr. A ovulação é desencadeada pela administração de 5-10 000 UI de hCG assim que o folículo de maiores dimensões atingir 18mm. Nas 36-40 horas seguintes são programadas relações aferidas ou inseminação intra-uterina, em situações específicas. Durante a fase luteínica, o suporte terapêutico com hCG, ou progesterona, aumenta a taxa de sucesso de gravidez [45].

Na literatura recente existem ainda alguns artigos que fazem referência ao uso de gonadotrofinas urinárias. Foi também já efetuada uma abordagem *step-up* e *step-down* combinada em que se administrou uma dose inicial de 150-225 UI de FSH e 75 UI de LH durante 2-3 dias, seguida de uma redução de FSH para 75 UI. Num regime *step-up*, foram feitos posteriormente ajustes de 75 UI semanalmente até se obter o crescimento folicular esperado [46].

Com a utilização de gonadotrofinas recombinantes os resultados obtidos são semelhantes. O protocolo com FSHr e LHr permitiu obter ovulação em 84% dos ciclos, luteinização completa em 80% dos ciclos e gravidez em 22-24% dos ciclos. A taxa cumulativa de gravidez por doente é de 39,5% [37].

Não existe atualmente consenso acerca do melhor regime a aplicar em mulheres com HH – GnRH pulsátil ou gonadotrofinas exógenas. Nos casos de disfunção hipofisária, a única opção terapêutica é o recurso às gonadotrofinas exógenas. Nas mulheres com HH de causa hipotalâmica, a escolha depende de vários critérios como a disponibilidade, o custo, a conveniência e da preferência do médico.

FATORES PROGNÓSTICOS

Como podemos prever a resposta ovárica ou aferir a reserva ovárica em mulheres com HH?

Para obter taxas de gravidez aceitáveis com o mínimo de efeitos adversos possível (síndrome de hiperestimulação ovárica e gravidez múltipla) é crucial prever a resposta ovárica antes do início da terapêutica. No entanto, esta previsão em mulheres com HH é difícil devido ao baixo nível de gonadotrofinas, ovários pequenos e amenorreia.

A AFC, a idade, os níveis basais de FSH, LH ou estradiol, e a resposta ovárica prévia em ciclos de estimulação ováricos anteriormente realizados, são parâmetros usados habitualmente no planeamento e controlo dos ciclos de estimulação ovárica. Recentemente, o nível sérico da AMH foi apontado como um novo e melhor marcador clínico de reserva ovárica e/ou resposta ovárica, comparativamente aos anteriormente referidos. [47]. Nas mulheres adultas, o nível sérico de AMH é considerado um marcador do *pool* de folículos primordiais e como tal consiste num preditor da reserva ovárica [48]. A AMH é produzida pelos folículos antrais, cujo crescimento é dependente do estímulo gonadotrófico, mas também é produzida pelos folículos primordiais [49-50]. Nos últimos a produção de AMH é independente do estímulo gonadotrófico. Podemos assim dizer que a produção de AMH é apenas parcialmente dependente da estimulação gonadotrófica e, por este motivo, os níveis séricos de AMH nas mulheres com HH não são completamente suprimidos, apresentando-se apenas baixos dentro dos valores normais [51].

Em 2012, Sönmezer *et al.*, investigou a correlação dos níveis séricos de AHM com a resposta ovárica em 12 mulheres com HH idiopático antes de estas serem submetidas a hiperestimulação ovárica controlada para FIV [52]. Estabeleceram-se correlações significativas entre os níveis séricos de AMH e o pico sérico de estrogénios, o número de folículos >14-17mm no dia de administração de hCG, o número de oócitos

em metáfase II e o número de embriões de boa qualidade obtidos. Demonstrou-se assim que a AMH é um promissor fator prognóstico da resposta ovárica em mulheres com HH idiopático submetidas a ciclos de FIV. Uma vez que em mulheres com HH a resposta à estimulação ovárica pode ser tanto excessiva como insuficiente, o conhecimento prévio da reserva ovárica bem como a previsão da resposta à hiperestimulação ovárica assumem-se pela sua elevada importância.

Num estudo já referido, cujo objetivo principal foi avaliar o sucesso das técnicas de PMA em 33 mulheres com HH e comparar os resultados com 47 doentes com fator masculino de infertilidade, as mulheres com HH foram divididas em 3 grupos consoante o número de oócitos recolhidos (<5 oócitos como más respondedoras; 5-15 oócitos como respondedoras normais; >15 oócitos como “hiper-respondedoras”). Não se detetaram diferenças nos níveis de FSH e LH, IMC, duração da estimulação ou dose total de gonadotrofinas utilizada. No entanto, verificou-se que o subgrupo em que se fez uma colheita superior a 15 oócitos possuía uma idade média inferior. Neste estudo não foi identificado nenhum fator preditor da resposta ovárica para além da idade [52].

Podemos assim concluir que o sucesso das técnicas de estimulação controlada da ovulação e das técnicas de PMA em mulheres com HH está relacionado com a idade materna e possivelmente com os níveis séricos de AMH.

DISCUSSÃO DO CASO CLÍNICO

Nesta doente uma das consequências do panhipopituitarismo iatrogénico é a amenorreia secundária e, consequentemente, a infertilidade secundária. A disfunção ovárica associada a ablação da função hipofisária determina assim a necessidade de administração de gonadotrofinas exógenas para restaurar a capacidade reprodutiva. Uma vez que nesta mulher o HH está associado a disfunção hipofisária com panhipopituitarismo, a única opção terapêutica para estimulação ovárica é a administração de gonadotrofinas exógenas, que estimulem diretamente o ovário.

Foram excluídas outras causas de infertilidade, que podiam afetar o casal. Foi pedido um espermograma para excluir uma potencial causa de infertilidade masculina, e uma histerosalpingografia para avaliação da permeabilidade tubária. A histerosalpingografia revelou obstrução proximal bilateral e bordos uterinos irregulares. Apesar da histeroscopia diagnóstica não estar recomendada como primeira linha, os dados clínicos documentados reportaram a sua necessidade. Esta avaliação da cavidade uterina revelou-se normal. Estabeleceu-se, por laparoscopia diagnóstica, realizada para avaliação tubária, o diagnóstico de endometriose mínima ligeira (Grau I da AFS) e efetuou-se electrocoagulação intraoperatória de focos de endometriose. A cromotubação revelou permeabilidade tubária bilateral, excluindo-se o fator tubário como causa de infertilidade associada.

A doente realizou 3 ciclos de estimulação controlada da ovulação com resposta ovulatória, sem gravidez. Apesar da maioria das mulheres ser bem sucedida na indução da ovulação e conceção através da utilização exclusiva de gonadotrofinas exógenas, ainda existe pouca evidência acerca da utilização de terapêuticas adjuvantes ao protocolo usual em prováveis fracas respondedoras. Como por exemplo, ainda é controversa a reposição da GH previamente à indução da ovulação em mulheres com panhipopituitarismo. Existem poucos estudos que impliquem mulheres com hipopituitarismo (défice de pelo menos uma hormona hipofisária para além das gonadotrofinas) no que diz respeito à eficácia das técnicas de indução da ovulação e às taxas de gravidez atingidas. Em 2006, foram documentados os resultados dos tratamentos de fertilidade efetuados a 19 mulheres com hipopituitarismo, seguidas nas clínicas de fertilidade dos hospitais da University College of London nos 20 anos

anteriores [53]. A ovulação foi conseguida em quase todas as mulheres (95%) mas ocorreu em apenas 60% dos ciclos de tratamento. A gravidez foi atingida em 47% das mulheres. Esta taxa de gravidez é cerca de metade da documentada em mulheres com HH [54]. Deste modo, podemos avançar que o défice hormonal (TSH, hormona adrenocorticotrófica [ACTH] ou GH), para além do défice de gonadotrofinas, pode ter um efeito adverso no sucesso das técnicas de indução da ovulação e das taxas de gravidez atingida em mulheres com hipopituitarismo. Numa mulher com 31 anos com panhipopituitarismo e fraca resposta à estimulação ovárica com gonadotrofinas, a reposição de GH nos 4 meses que antecederam um novo ciclo, permitiu normalizar o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e atingir uma resposta ovárica com menores doses de gonadotrofinas. Mostrando assim que reposição hormonal com GH permite melhorar a resposta ovárica em más respondedoras com panhipopituitarismo [55]. Um outro estudo, também demonstrou que a administração de GH, ao aumentar os níveis séricos de IGF-1, permite diminuir a dose máxima necessária de gonadotrofinas para atingir o desenvolvimento folicular desejado em mulheres com HH [56]. Por último, está igualmente descrita uma amplificação da ação das gonadotrofinas sobre os ovários e uma diminuição da dose de gonadotrofinas necessária para atingir o desenvolvimento folicular desejado [57]. No entanto, importa salientar que, apesar da evidência crescente acerca do papel da GH na indução da ovulação em mulheres com hipopituitarismo, muitas mulheres conseguiram engravidar utilizando os protocolos convencionais que excluem a administração de GH. Deste modo, a GH parece ter um papel permissivo em vez de um papel essencial na indução da ovulação, e demonstra poder ser benéfica em mulheres cuja resposta aos protocolos convencionais é baixa [58].

Mulheres com HH apenas atingem valores de estradiol adequados com terapêutica com FSH suplementada com LH [25] e a esteroidogénese pode ser inadequada caso a estimulação ovárica seja feita com recurso à terapêutica isolada com FSH [28-29]. Uma vez que nas mulheres com HH é mandatória a aplicação de protocolos que incluam a suplementação com LH, nesta doente optou-se pela utilização de hMG urinária altamente purificada para a indução da ovulação (cada ampola de hMG contém 75 UI de FSH e 75 UI de LH). Por preferência do especialista, maior disponibilidade e menor custo optou-se por HP-hMG em detrimento de FSHr+LHr,

apesar de estar associada uma boa relação custo-eficácia à utilização de gonadotrofinas recombinantes [36].

O protocolo de estimulação ovárica foi iniciado com a dose mínima efetiva de 75 UI de hMG e foi posteriormente feito um ajuste para 112,5 UI. O tempo médio de estimulação de cada ciclo foi 27 dias para um total de 3025 UI de hMG. No dia de indução da ovulação, através da administração de hCG, obteve-se resposta monofolicular no primeiro ciclo e resposta bifolicular nos restantes. Os dados clínicos acerca das doses administradas e duração média dos ciclos é congruente com outros casos descritos, em que mulheres com HH requerem usualmente de doses mais elevadas de gonadotrofinas e de maiores tempos de estimulação [59]. O presente caso demonstra igualmente que os protocolos convencionais e os parâmetros que definem falência do ciclo não são aplicáveis a mulheres com HH. Num estudo realizado em 2015, avaliou-se o sucesso das técnicas de PMA (FIV) em 33 mulheres com HH e comparou-se os resultados com 47 doentes com fator masculino de infertilidade. Constatou-se que à exceção de ter sido necessário maior tempo de estimulação ovárica e maiores doses de gonadotrofinas no grupo de mulheres com HH, não se detetam outras diferenças (níveis de estradiol e espessura da linha endometrial no dia de administração de hCG, número total de oócitos recolhidos, número de oócitos em metáfase II e taxa de gravidez) comparativamente às mulheres com fator masculino de fertilidade [52].

Na hiperestimulação ovárica para FIV, foi feita a administração de uma única dose (0,25 g) de GnRh-a (cetorelix® Merck-Serono, Genebra, Suíça) via subcutânea na véspera da administração de 5000 UI de gonadotrofina coriônica humana (Pregnyl® Ravasini, Itália). Apesar de estar protologada a administração de GnRh-a na hiperestimulação ovárica destinada a FIV, ela é desnecessária numa mulher com HH de causa hipofisária uma vez que a hipófise não vai responder ao estímulo hormonal hipotalâmico exógeno.

Nos 3 ciclos de indução da ovulação com recurso a HP-hMG a doente não conseguiu conceber. Aos 38 anos já se poderia considerar a possibilidade de um declínio da função ovárica relacionado com a idade, uma vez que a idade continua a ser indicada como o fator preditor mais importante da resposta ovárica em mulheres com HH [52]. Não existe evidência que a AFC e o volume ovárico sejam parâmetros válidos para caracterizar a reserva ovárica nesta população. No entanto, já foi demonstrado que

as mulheres com HH ou hipopituitarismo possuem ovários de menores dimensões [60]. Esta condição está relacionada com a ausência de gonadotrofinas e GH em circulação. Uma vez que o déficit de GH está associado a atraso no desenvolvimento pubertário [61] não seria surpreendente encontrar ovários pequenos e baixa AFC em mulheres com panhipopituitarismo. No entanto, e apesar da difícil caracterização da reserva ovárica nestas mulheres, pode-se excluir um declínio da reserva/resposta ovárica relacionado com a idade nesta doente uma vez após hiperestimulação ovárica foram obtidos 17 ovócitos. Contrariamente ao esperado devido à idade da doente, esta comportou-se como uma “hiper-respondedora” (>15 oócitos recolhidos). A idade reprodutiva tardia da doente não constituiu neste caso um fator preditor de má resposta ovárica. No entanto, atendendo à sua idade, foi feita a sua inclusão prévia na lista de espera para FIV.

Uma vez que se estabeleceram correlações significativas entre os níveis séricos de AMH e o pico sérico de estrogénios, o número de folículos >14-17mm no dia de administração de hCG, o número de oócitos em metáfase II e o número de embriões de boa qualidade obtidos [62], os níveis séricos de AMH nesta doente foi um parâmetro preditor da resposta ovárica obtida.

A única forma de diagnosticar ausência de reserva ovárica em mulheres com hipopituitarismo é através da ausência de desenvolvimento folicular como resposta a terapêutica prolongada e com doses elevadas. Num caso clínico descrito acerca de uma mulher de 30 anos sujeita a doses diárias de 11250 UI de hMG sem desenvolvimento folicular, biópsias do ovário confirmaram a ausência de reserva folicular apesar das elevadas doses administradas [63]. Contudo, não existem atualmente definidos tempos ou doses limite a partir das quais se define o diagnóstico.

A maior dificuldade em atingir a gravidez em mulheres com hipopituitarismo pode dever-se a falência ao nível da fertilização, transporte tubário ou implantação. A implantação assume especial importância uma vez que a preparação adequada do endométrio pode ser a chave para melhorar as taxas de fertilidade neste grupo de mulheres. Uma vez que algumas mulheres com HH podem não responder à terapêutica hormonal estroprogestativa oral [17], o endométrio podia não estar recetivo aquando se procedeu à indução da ovulação. De forma a mimetizar de forma tão semelhante possível o ciclo menstrual fisiológico, mulheres com HH devem fazer preferencialmente a administração de estrogénios seguida de progesterona em cada ciclo menstrual, em

detrimento da administração combinada. A gravidez após a terapêutica conjugada de hMG e estrogénios foi documentada em mulheres com panhipopituitarismo, [22]. Os autores especularam que a suplementação da terapêutica convencional com estrogénios melhora o desenvolvimento uterino, garantindo o sucesso da implantação. A preparação insuficiente do endométrio pode assim propor-se como possível explicação para o sucessivo insucesso dos 3 ciclos de estimulação ovárica seguidos de relações aferidas. No entanto, e apesar de uma possível preparação insuficiente do endométrio, podemos supor que a persistência com repetição sucessiva de vários ciclos podia ter alterado os resultados obtidos.

Em suma, é evidente a escassez de conhecimento no que diz respeito à indução da ovulação em mulheres com panhipopituitarismo. Relativamente a este caso clínico, salienta-se a exclusão de outros fatores de infertilidade, a utilização de um protocolo de estimulação da ovulação suplementado com LH (hMG, HP-hMG ou FSHr + LHR), a importância da persistência e repetição sucessiva de vários ciclos de estimulação da ovulação, a utilização de maiores doses de gonadotrofinas, bem como a necessidade de maiores tempos de resposta. Propõe-se a preparação inadequada do endométrio como possível explicação para o sucessivo insucesso dos 3 ciclos de estimulação ovárica, ponderando-se em doentes com o mesmo perfil, uma melhor preparação com terapêutica hormonal de substituição prévia (estrogénios seguidos de progesterona, ciclicamente) e co-terapêutica com estrogénios durante a estimulação da ovulação. Deixa-se em aberto a necessidade de reposição de GH, previamente ou durante o tratamento, no sentido de obter melhor resposta e com doses menores de gonadotrofinas. A idade da doente foi o principal fator que levou à sua inclusão em tratamento de PMA. Perante o caso clínico referido salienta-se a necessidade de realizar mais estudos sobre a indução da ovulação em mulheres com panhipopituitarismo.

AGRADECIMENTOS

Num trabalho que representa o culminar de uma etapa do meu percurso académico, conto, inevitavelmente, com o apoio e incentivo de diversas pessoas e entidades. Deste modo, gostaria de expressar um sincero e profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram possível a sua realização:

À Dr.^a Ana Aguiar, orientadora deste trabalho, por me ter sugerido este tema, por me ter disponibilizado todo o material referente ao caso clínico abordado, pela atenção, pelo rigor, pelos ensinamentos e pela pertinência das suas críticas e sugestões, imprescindíveis para a elaboração deste trabalho.

Ao meu pai – meu exemplo, meu espelho, meu herói – por me ter desde sempre incentivado a procurar respostas no conhecimento científico, por me ter transmitido os seus valores morais inestimáveis e por ter possibilitado e incentivado todas as minhas conquistas até aqui.

Ao resto da minha família, em particular os meus avós, sempre presentes ao longo de toda a minha vida académica, pelo apoio, encorajamento e incentivo constante, que possibilitaram superar-me e fazer, a cada passo, sempre um pouco mais e melhor. Um imenso “obrigada” pela vossa incansável dedicação e preocupação constantes.

Aos meus colegas e amigos, pelos gestos e palavras gentis de amizade, carinho e apoio, pela compreensão, a quem peço desculpa pela minha letargia social nos últimos 6 meses.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por, durante 6 anos, ter-me proporcionado um meio académico de excelência.

BIBLIOGRAFIA

1. Rowe P.J., Combaire F.H., Hargreave T.B., *et al.* (2001) WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press.
2. Santoro N. (2011) Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(11): 3281–3288.
3. Krause B.T., Ohlinger R., Haase A. (2009) Lutropin alpha, recombinant human luteinizing hormone, for the stimulation of follicular development in profoundly LH-deficient hypogonadotropic hypogonadal women: a review. *Biologics* 3:337–347.
4. Skalba P., Guz M. (2011) Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Endokrynol Pol.* 62 (6):560–567.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008) Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril* 90 (Suppl 5):S7–S12.
6. Silveira L.F., Latronico A.L. (2013) Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1781–1788.
7. Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C.S. (2010) Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 152(2):93–100.
8. Skorupskaite K., George J.T., Anderson R.A. (2014) The kisspeptin- GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 20(4):485–500.
9. Welt C.K., Chan J.L., Bullen J., Murphy R., Smith P., DePaoli A.M., *et al.* (2004) Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 351(10):987–997.
10. Chou S.H., Chamberland J.P., Liu X., Matarese G., Gao C., Stefanakis R., *et al.* (2011) Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U SA* 108(16):6585–6590.
11. Seminara S.B., Hayes F.J., Crowley Jr W.F. (1998) Gonadotropin releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 19(5):521–539.
12. Carone D., Caropreso C., Vitti A., Chiappetta R. (2012) Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 35(11):996–1002.
13. Shoham Z., Conway G.S., Patel A., Jacobs H.S. (1992) Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 58(1):37–45.
14. Schachter M., Balen A.H., Patel A., Jacobs H.S. (1996) Hypogonadotropic patients with ultrasonographically detected polycystic ovaries: endocrine response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Gynecol Endocrinol* 10(5):327–335.
15. Brioude F., Bouligand J., Trabado S., Francou B., Salenave S., Kamenicky P., *et al.* (2010) Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 162(5):835–851.

16. Anawalt B. D. (2013) Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 98: 3532–3542.
17. Dhaliwal L., Gainer S. Therapeutic Intervention of Endometrial Pathology Before Ovarian Stimulation 2015. In: S. Ghuman (ed.), *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*. 1st ed. India. Springer; 25-34.
18. Nelson K., Takahashi T., Bossert N., Walmer D., McLachlan J. (1990) Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:21–25.
19. Murphy L., Ghahary A. (1990) Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev* 11:443–453.
20. Richards J., Ireland J., Rao M., Bernath G., Midgley A., Reichert L. (1986) Ovarian follicular development in the rat: hormone receptor regulation by estradiol, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Endocrinology* 99: 1562–1570.
21. Yildirim M., Noyan V., Tiras M. (2000) Estrogen–progestagen pre- treatment before HMG induction in hypogonadotropic patients. *Int J Gynecol Obstet* 71:249–250.
22. Hayashi M., Tomobe K., Hoshimoto K., Ohkura T. (2002) Successful pregnancy following gonadotropin therapy in a patient with hypogonadotropic hypogonadism resulting from craniopharyngioma. *Int J Clin Pract* 56:149–151.
23. Speroff L., Fritz M. A. Chapter 5: Neuroendocrinology 2005 In: Speroff L, Fritz MA. Ed. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 295–6.
24. Shoham Z., Smith H., Yeko T., O'Brien F., Hemsey G., O'Dea L. (2008) Recombinant LH (lutropin alfa) for the treatment of hypogonadotropic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-efficacy study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(3):471–8.
25. European Recombinant Human LH Study Group. (1998) Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 83(5):1507–14.
26. Chappel S.C., Howles C. (1991) Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod.* 6(9): 1206–1212.
27. Filicori M., Cognigni G.E., Taraborrelli S., Spettoli D., Ciampaglia W., Tabarelli De Fatis C., *et al.* (2001) Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1):337–343.
28. le Cotonnec J.Y., Porchet H.C., Beltrami V., Munafo A. (1998) Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: part I. Pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone. *Fertil Steril* 69(2):189–194.
29. Gibreel A., Bhattacharya S. (2010) Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics* 4:5–17.

30. Kaufmann R., Dunn R., Vaughn T., *et al.* (2007) Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin-deficient women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67(4):563–569.
31. Smith M.G. (1926) On the interruption of pregnancy in the rat by the injection of ovarian follicular extract. *Bull Johns Hopkins Hosp* 39(4): 203–214.
32. Fevold H.L., Hisaw .FL., Leonard S.L. (1931) The gonad-stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis. *Am J Physiol.* 97:291–301.
33. Lunenfeld B. (2004) Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 10(6):453–467.
34. Awwad J.T., Farra C., Mitri F., Abdallah M.A., Jaoudeh M.A., Ghazeeri G. (2013) Split daily recombinant human LH dose in hypogonadotrophic hypogonadism: a nonrandomized controlled pilot study. *Reprod Biomed Online* 26(1):88–92.
35. Agostinetti R. (2009) Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reprod Biol Endocrinol* 7:48.
36. Papaleo E., Alviggi C., Colombo G., *et al.* (2014) Cost-effectiveness analysis on the use of FSHr + LHr for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women. *Dove Press journal: Therapeutics and Clinical Risk Management* 10: 479-484.
37. Burgués S., Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. (2001) The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 16(12):2525–2532.
38. Messinis I.E., O Letterie G.S., Coddington C.C., Collins R.L., Merriam G.R. (1996) Ovulation induction using s.c. pulsatile gonadotrophin- releasing hormone: effectiveness of different pulse frequencies. *Hum Reprod* 11(1): 19–22.
39. Letterie G.S., Coddington C.C., Collins R.L., Merriam G.R. (1996) Ovulation induction using s.c. pulsatile gonadotrophin- releasing hormone: effectiveness of different pulse frequencies. *Hum Reprod* 11(1): 19–22.
40. Shoham Z., Homburg R., Jacobs H.S. (1990) Induction of ovulation with pulsatile GnRH. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 4(3):589–608.
41. Martin K.A., Hall J.E., Adams J.M., Crowley Jr W.F. (1993) Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 77(1):125–9.
42. Filicori M., Flamigni C., Dellai P., Cognigni G., Michelacci L., Arnone R, *et al.* Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 79(4):1215–20.
43. Balasch J., Fabregues F., Carmona F., Casamitjana R., Tena-Sempere M. (2009) Ovarian luteinizing hormone priming preceding follicle stimulating hormone stimulation: clinical and endocrine effects in women with long-term hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 94(7):2367–73.

44. Tadokoro N., Vollenhoven B., Clark S., Baker G., Kovacs G., Burger H., Healy D. (1997) Cumulative pregnancy rates in couples with anovulatory infertility compared with unexplained infertility in an ovulation induction programme. *Hum Reprod.* 12(9):1939–1944.
45. Messinis I.E., Bergh T., Wide L. (1988) The importance of human chorionic gonadotropin support of the corpus luteum during human gonadotropin therapy in women with anovulatory infertility. *Fertil Steril* 50(1): 31–35
46. Balash J. The role of FSH and LH in ovulation induction: current concepts 2012. In: Gardner DK, Weisman A, Howles CM, Shoham Z, Ed. *Textbook of assisted reproduction techniques, Clinical perspectives*, vol. 2. 4th ed. London: Informa; p. 85–87.
47. Nardo L.G., Gelbaya T.A., Wilkinson H., Roberts S.A., Yates A., Pemberton P., *et al.* (2009) Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 92:1586–1593.
48. Hansen K.R., Hodnett G.M., Knowlton N., Craig L.B. (2011) Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95:170–175.
49. Andersen C.Y., Schmidt K.T., Kristensen S.G., Rosendahl M., Byskov A.G., Ernst E. (2010) Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod* 25:1282–1287.
50. Weenen C., Laven J.S., Von Bergh A.R., Cranfield M., Groome N.P., Visser J.A., *et al.* (2004) Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 10:77–83.
51. Hagen C.P., Sorensen K., Anderson R.A., Juul A. (2012) Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril* 98(5):1326.
52. Yilmaz S., Ozgu-Erdinc A., Yumusak O., *et al.* (2015) The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med* 61(4):228–232.
53. Hall R., *et al.* (2006) Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 65, 71–74.
54. Homburg R., Eshel A., Armar N.A., Tucker M., Mason P.W., Adams J., Kilborn J., Sutherland I.A. & Jacobs, H.S. (1989) One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. *British Medical Journal* 298:809–812.
55. Park J., *et al.* (2007) Ovulation induction in a poor responder with panhypopituitarism: A case report and review of the literature. *Gynecological Endocrinology* 23(2): 82–86.
56. De Boer J., Van Der Meer M., Van Der Veen E., Schoemaker J. (1999) Growth hormone (GH) substitution in hypogonadotropic, GH-deficient women decreases the follicle-stimulating hormone threshold for monofollicular growth. *J Clin Endocrinol Metabol* 84:590–595.
57. European and Australian Multicenter Study. (1995) Cotreatment with growth hormone and gonadotropin for ovulation induction in hypogonadotropic patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Fertil Steril* 64:917–923.

58. Salle A., Klein M., Pascal-Vigneron V., Dousset B., Leclere J., Weryha G. (2000) Successful pregnancy and birth after sequential cotreatment with growth hormone and gonadotropins in a women with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Fertil Steril* 74:1248–1250.6.
59. Lewit N., Kil S. (2000) The low responder, hypogonadotropic hypogonadism female patient in IVF: do not give up! *Fertil Steril* 74:401–402.
60. Tsilchorozidou T., Conway G. (2004) Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotrophic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:567–572.
61. Darendeliler F., Hindmarsh P., Preece M., Cox L., Carlsson B. (1990) Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinol* 122:414–416.
62. Sonmezer M., Ozmen B., Atabekoglu C.S., Papuccu E.G., Ozkavukcu S., Berker B., *et al.* (2012) Serum anti-Mullerian hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet* 29(7):597–602.
63. Ferrari C., Crosignani P. (1986) Ovarian failure without gonadotropin elevation in a patient with post-traumatic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 21:241–244.

QUADROS E FIGURAS

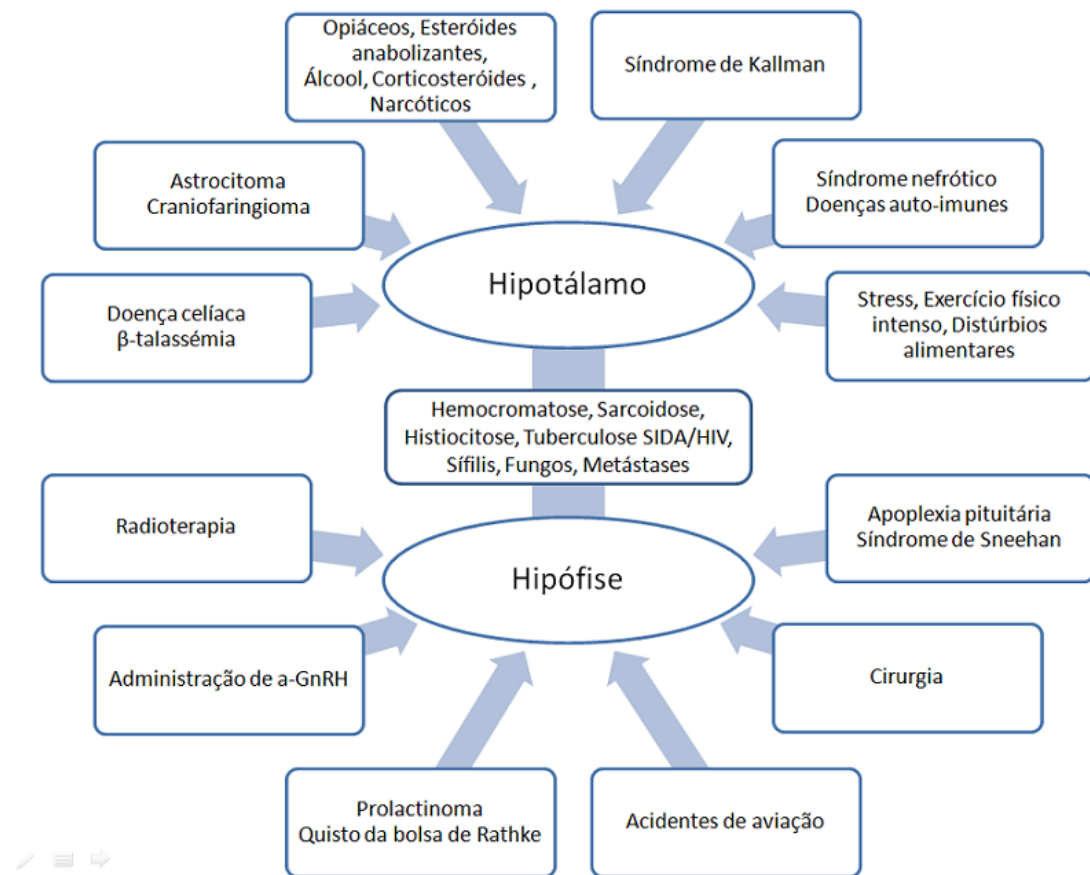


Figura 1 - Causas de Hipogonadismo Hipogonadotrófico Fonte: Dhaliwal L, Gainer S. 2015. Therapeutic Intervention of Endometrial Pathology Before Ovarian Stimulation. In: S. Ghuman (ed.), Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. 1th ed. India. Springer. p. 25- 34.